Synthese des Cannabinolactons und isomerer Verbindungen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer hohen

Naturwissenschaftlich-Mathematischen Fakultät

der

Albert-Ludwigs-Universität

zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von

Kurt Vögele

aus Konstanz a. B.

1932

Druck von Friedr. Stadler in Konstanz

Synthese des Cannabinolactons und isomerer Verbindungen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer hohen

Naturwissenschaftlich-Mathematischen Fakultät

der

Albert-Ludwigs-Universität

zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von

Kurt Vögele

aus Konstanz a. B.

1932

Druck von Friedr. Stadler in Konstanz

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dekan: Prof. von Hevesy
Referent: Prof. Dr. Staudinger

Meinen Eltern!

Inhalts-Verzeichnis.

Theoretischer Teil.

Seite

I. Einleitung 9
II. Versuche zur Darstellung von m-Toluylbutyrolacton 9
III. Darstellung eines 3-Methyldimethylphtalids 12
IV. Darstellung der 4-Methyldimethylphtalide 16
V. Synthese des Cannabinolactons 17
VI. Zusammenfassung und Schluß 18

Experimenteller Teil.

I. Versuche zur Darstellung und Oxydation von m-Toluylbutyrolacton . 20
a) Versuche zur vereinfachten Darstellung von m-Toluylaldehyd . . . 20
b) Synthese nach Perkin 21
c) Durch Grignard- oder Fittigreaktionen 24
d) Durch Friedel-Craft'sche Umsetzung 24
II. Darstellung eines 3-Methyldimethylphtalids aus 3-Methylphtalsäureanhydrid 25
a) Darstellung von 3-Methylphtalsäureanhydrid 25
b) Grignardierung zum Phtalid 27
c) Oxydation des 3-Methyldimethylphtalids. Smp. 58,5 27
d) Umsetzungen der Phtalidcarbonsäure 28
III. Darstellung der 4-Methyldimethylphtalide 28
a) Darstellung von 4-Methylphtalsäureanhydrid 28
b) Grignardierung zu den Phtaliden 29
c) Oxydation der 4-Methydldimethylphalide 30
d) Trennung der Phtalidcarbonsäuren 30
IV. Synthese des Cannabinolactons 31
a) Synthese der p-Cymol-3-carbonsäure 31
b) Oxydation der p-Cymol-3-carbonsäure 31
c) Oxydation des 4-Methyl-$\alpha\,\alpha$-dimethylphtalids 32

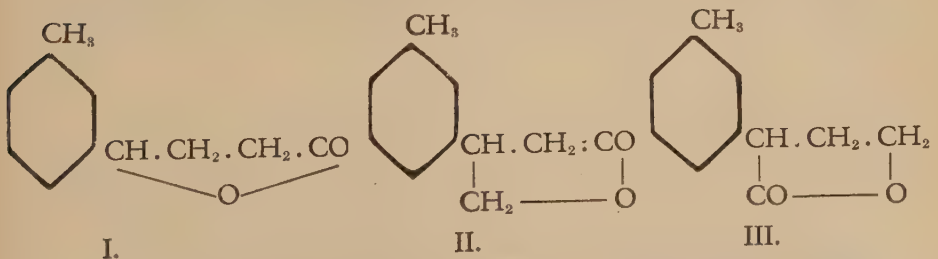
Theoretischer Teil.

I. Einleitung.

Die harzige Ausscheidung des Hanfs (Cannabis indica oder africana), je nach Präparation und Land Haschisch, Charas, Bhang oder Ganja genannt, hat bereits eine große Zahl von Bearbeitern gefunden. Die ersten positiven Veröffentlichungen stammten von Wood, Spivey und Easterfield [1]), die das wirksame Prinzip als rotes Öl beschrieben und es Cannabinol nannten. Durch Oxydation mit konzentrierter Salpetersäure ließ es sich zum Nitrocannabinolacton $C_{11}H_{11}O_4N$ abbauen. Durch Eliminierung der Nitrogruppe konnten sie daraus das Cannabinolacton $C_{11}H_{12}O_2$ darstellen. Die weitere Oxydation mit Kaliumpermanganat führte zur Cannabinolactonsäure $C_{11}H_{10}O_4$, die bei der Ätzkalischmelze Isophtalsäure lieferte. Nachdem nun Bergel [2]) durch die Oxydation seines Dihydrocannabinols die Cannabinolactonsäure direkt erhalten hatte und in letzter Zeit Cannabinolacton ohne Umweg aus dem Naturstoff gewann, war die Frage nach der eindeutigen Konstitution dieses wichtigen Spaltproduktes dringend zu beantworten.

II. Versuche zur Darstellung von m-Toluylbutyrolacton.

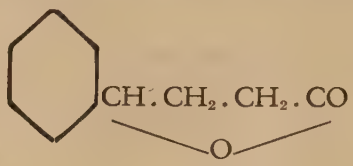
Nach der Formulierung von Wood [3]) sind für das m-Toluylbutyrolacton 3 Formeln möglich:



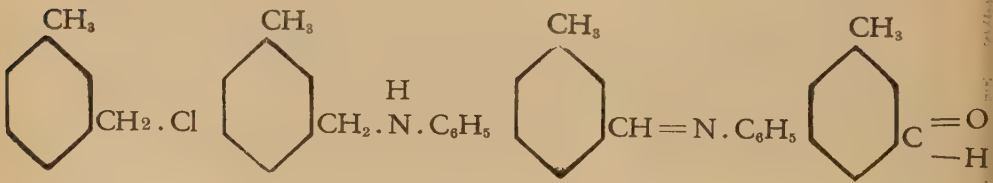
Durch Ätzkalischmelze erhielt Wood, wie erwähnt, m-Toluylsäure bzw. aus Cannabinolactonsäure Isophtalsäure. Eine klare Überlegung schließt Formel II. und III. von vornherein aus, da aus ihnen bei der oxydativen Aetzkalischmelze niemals Isophtalsäure entstehen kann. Um diese Möglichkeit zu studieren, schritt ich zur Synthese des m-Toluyl-butyrolactons (I.).

[1]) Chem. Soc. 75, S. 33 (1899).
[2]) A. 482, S. 71 (1930).
[3]) a. a. O.

Fittig und Jayne [1]) hatten aus Benzaldehyd, Essigsäureanhydrid und bernsteinsaurem Natrium das Phenylbutyrolacton



hergestellt, so daß ich diese Synthese, vom m-Toluylaldehyd ausgehend, untersuchte. Zu diesem Zwecke mußte man m-Toluylaldehyd in größeren Mengen herstellen. Nach Reimer und Tiemann [2]), die diesen Aldehyd mit Hilfe der Etard'schen Reaktion gewannen, sind die Ausbeuten befriedigend. Jedoch traten hierbei, da Schwefelkohlenstoff als Verdünnungsmittel verwendet wurde, öfters heftige Explosionen auf. Nach Law und Perkin [3]), die m-Xylol mit Ammoniumpersulfat, Bleidioxyd und Mangandioxyd oxydierten, konnten nur sehr schlechte Ausbeuten erzielt werden. Es war naheliegend, nach einer neuen Synthese zu suchen. Man ging vom m-Xylylchlorid (I) aus und erhitzte dasselbe mit Anilin zum Sieden. Das entstandene m-Toluylamin II. wurde hierauf mit Kaliumpermanganat oxydiert und die daraus resultierende Schiff'sche Base III. mit konzentrierter Salzsäure zum m-Toluylaldehyd IV. aufgespalten.



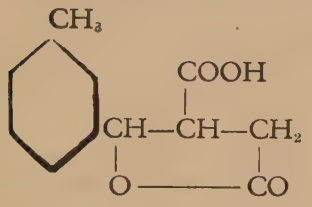
I. II. III. IV.

Die Ausbeute ließ jedoch zu wünschen übrig. Wesentlich bessere Ausbeuten wurden nach der verbesserten Etard'schen Reaktion durch Arbeiten in Stickstoff oder Kohlendioxydatmosphäre erhalten.

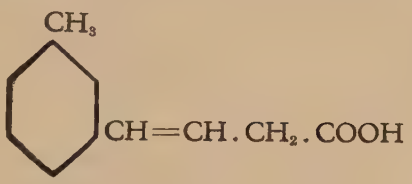
Der so erhaltene m-Toluylaldehyd wurde nach Fittig und Jayne [4]) mit Essigsäureanhydrid und bernsteinsaurem Natrium zum Sieden erhitzt. Während der ganzen Reaktionsdauer wurde Kohlendioxyd eingeleitet. Die entstandene Toluylparaconsäure I. wurde im Hochvakuum decarboxyliert. Man erhielt die ungesättigte Säure II. und 5—6% des m-Toluylbutyrolactons III. An die ungesättigte Säure wurde Bromwasserstoff angelagert, eine Reaktion, die seltsamerweise sehr schlecht verlief, und durch Verseifen

[1]) A. 216, S. 97 (1882).
[2]) Ber. 17, S. 1464 (1884).
[3]) Chem. Soc. 91, S. 263 (1907).
[4]) a. a. O.

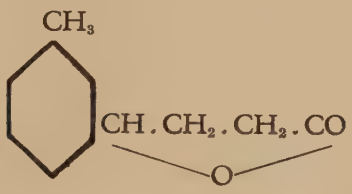
mit alkoholischem Kali wurde das Anlagerungsprodukt in das m-Toluylbutyrolacton III. übergeführt.



I.

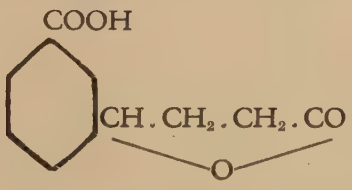


II.



III.

Das m-Toluylbutyrolacton, ein Öl, wurde nach Wood[1]) mit Kaliumpermanganat oxydiert. Die entstandenen Säuren konnten mit absolutem Benzol getrennt werden (benzollöslich Schmelzpunkt 111° m-Toluylsäure) benzolunlöslich 200—205°. Letztere konnte man mit wenig absolutem Äther nochmals zerlegen. Der Haupsache nach erhielt man Isophtalsäure, während nur geringe Spuren einer Säure vom Smp. 200—203° wahrscheinlich Phenylbutyrolactonsäure IV. gefaßt werden konnten.

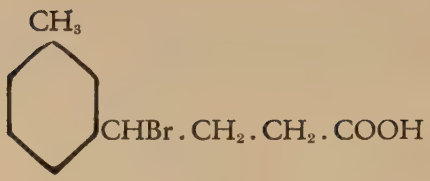


IV.

Die Bromwasserstoffanlagerung bereitete, wie erwähnt, große Schwierigkeiten; trotzdem sie auf verschiedenen Wegen versucht wurde, bekam ich immer sehr schlechte Ausbeuten von Toluylbrombuttersäure V.

---

[1]) a. a. O.



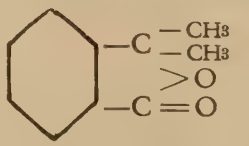
V.

Das m-Toluylbutyrolacton wurde aber zur Oxydation in größeren Mengen benötigt, und so versuchte ich mit Hilfe der Grignard-, Fittig-, oder Friedel-Craft'schen Reaktion zu besseren Ausbeuten zu gelangen.

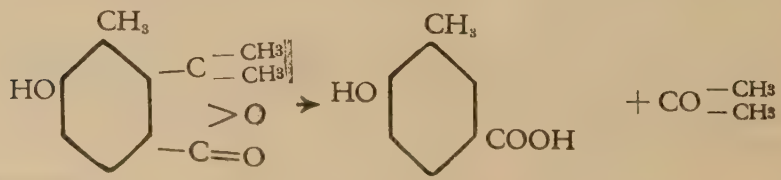
Leider schlugen Versuche, die mit Hilfe der Grignard'schen Reaktion aus β-Jodpropionsäureaethylester und m-Tolunitril zum gewünschten Ziele führen sollten, fehl. Dieselben negativen Ergebnisse erhielt man nach Fittig aus m-Toluylchlorid und β-Jodpropionsäureaethylester. In der p-Reihe war man mit der Friedel-Craft'schen Reaktion zu guten Resultaten gekommen. Sobald man jedoch dieselben Bedingungen auf die m-Reihe anwendete, erhielt man immer wieder die Ausgangsmaterialien zurück. Trotz verschiedener Variation der Methode durch Anwendung verschiedener Lösungsmittel, anderer Temperaturen usf., kam man zu keinem positiven Resultat.

III. Darstellung eines 3-Methyldimethylphtalids.

Während ich nun diese Resultate erhalten hatte, die zeigten, daß das m-Toluylbutyrolacton ganz andere Eigenschaften bei der Oxydation mit Kaliumpergamanganat zeigte, wie das Cannabinolacton, also n i ch t identisch sein konnte, erschien 1930 eine Arbeit von R. S. Cahn[1]), der das Cannabinolacton nicht als sekundäres Alkoholderivat, sondern als Methylhomologes des Dimethylphtalids

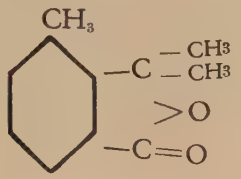


ansah, der einzigen Formulierungsmöglichkeit als t e r t i ä r e s Alkoholderivat. Er konnte bei der Kalischmelze von Hydroxycannabinolacton (aus Nitrocannabinolacton) 6 Hydroxy-m-Toluylsäure und Aceton fassen.

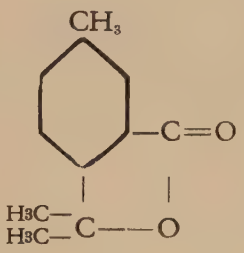


[1]) Chem. Soc. 109, S. 986 (1930).

Als beste Formulierung erschien nach diesen Resultaten die eines Methyldimethylphtalids, für die folgende zwei Möglichkeiten in Frage kommen:

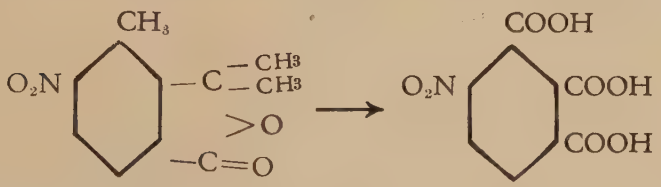


I.



II.

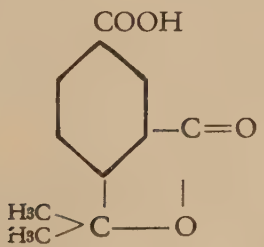
Bei der Oxydation von Nitrocannabinolacton erhielt er seiner Meinung nach eine Nitro-1-2-3-tricarbonsäure



und schloß daraus auf ein 3-Methyl-β, β'-dimethylphtalid I.

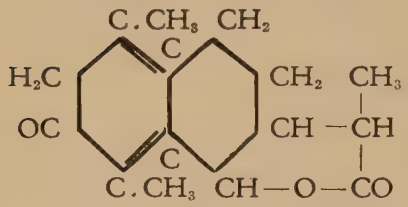
Nach diesen Ergebnissen, den meinigen mit synthetischem m-Toluylbutyrolacton und den Cahn'schen analytischen, versuchte ich Methyldimethylphtalide darzustellen.

Im Zusammenhange mit dieser Darstellung von Dimethylphtalidderivaten fand ich in der Literatur Angaben, daß die α, α-Dimethylphtalid-4-carbonsäure I. das Oxydationsprodukt eines 4-Methyl-α, α-Dimethylphtalids

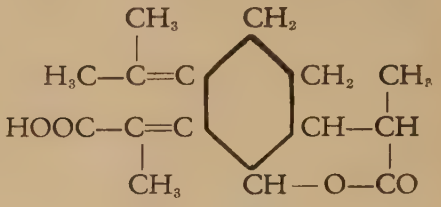


I.

bereits von Cannizaro und Gucci [1]) aus der aus Santonin II.

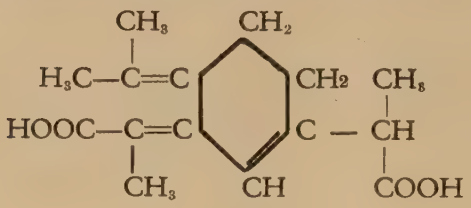


II.



III.

erhaltenen Fotosantonsäure III. (bzw. Dehydrofotosantonsäure IV.)



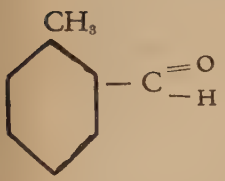
IV.

durch Oxydation erhalten worden war. Der Schmelzpunkt ist 205 bis 206° (Monoaethylester 105—106°). Da beide physikalischen Konstanten fast gleich denen der Cannabinolactonsäure waren, bestand kein Zweifel mehr, daß das Cannabinolacton in dieser Reihe zu suchen war. Trotzdem versuchte ich, da Cahn [2]) das Cannabinolacton als 3-Methyl-β β-dimethylphtalid formulierte, zuerst Klarheit in dieser Körperklasse zu bekommen.

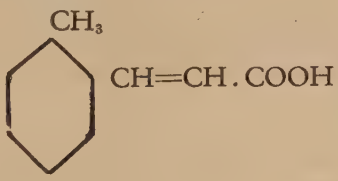
Ich hoffte nach H. Bauer [3]), der schon aus Phtalsäureanhydrid und Methyljodid durch Grignardierung ein Dimethylphtalid erhalten hatte, das Methylhomologe darstellen zu können. Als Ausgangsmaterial verwendete man 3-Methylphtalsäureanhydrid. Nach Jürgens [4]) und Erich Müller [5]) wurde das 3-Methylphtalsäureanhydrid am besten von m-Toluylsäure ausgehend dargestellt. Jedoch führte dieser Weg zu geringen Ausbeuten, so daß die Vorschrift von Joung [6]), die bedeutend verbessert werden konnte, vorgezogen wurde. Man ging vom o-Toluylaldehyd I. aus und führte denselben nach Perkin in o-Methylzimmtsäure II. über. Dieselbe wurde mit Platinoxyd als Katalysator nahezu quantitativ in o-Methylhydrozimmtsäure III. übergeführt. Die von Joung angege-

[1]) G. 23, I. S. 291 (1892).
[2]) a. a. O.
[3]) Ber. 37, S. 735 (1904).
[4]) Ber. 40, S. 4417 (1907).
[5]) Ber. 42, S. 423 (1909).
[6]) Ber. 25, S. 2104 (1892).

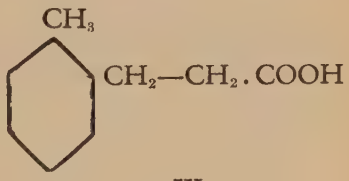
bene Reduktion mit Natriumamalgam führte höchstens zu 30 bis 35% Ausbeute. Die o-Methylhydrozimmtsäure wurde nun nach Kippling [1]), der Hydrozimmtsäure mit Phosphorpentachlorid in Hydrozimmtsäurechlorid übergeführt hatte, zu o-Methylhydrozimmtsäurechlorid IV. umgesetzt. Dasselbe wurde ebenfalls nach Kippling mit Aluminiumchlorid in o-Methylhydrindon V. übergeführt. Das o-Methylhydrindon wurde mit verdünnter Salpetersäure oxydiert und das Anhydrid VI. bei gewöhnlichem Druck destilliert (Schmelzpunkt 109°).



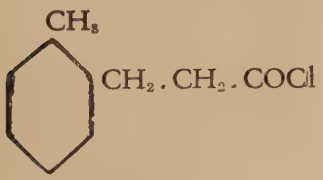
I.



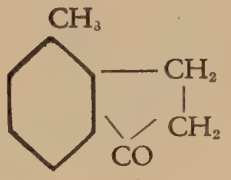
II.



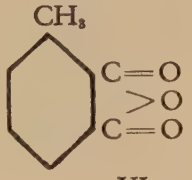
III.



IV.

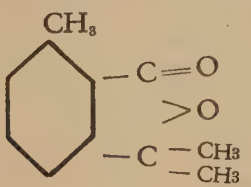


V.

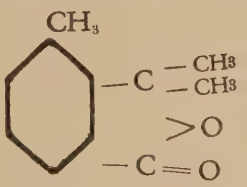


VI.

Das 3-Methylphtalsäureanhydrid wurde nun durch Grignardreaktion in ein 3-Methyldimethylphtalid vom Schmelzpunkt 58,5° übergeführt, dessen Kristallisation Schwierigkeiten bereitete. Die Oxydation führte zu einer Säure vom Schmelzpunkt 178,5°, die mit Cannabinolactonsäure isomer, aber nicht identisch war. Dieses Ergebnis war noch nicht bindend, denn es war erst zu entscheiden, ob das 3-Methyldimethylphtalid I. oder das der Cahn'schen Forderung entsprechende 3-Methyldimethylphtalid II. entstanden war.



I.



II.

Nach Hemilian [2]) mußte nämlich bei einer Aetzkalischmelze I. o-Toluylsäure und II. m-Toluylsäure liefern. Da die Resultate der

[1]) Chem. Soc. 65, S. 484 (1894).
[2]) Ber. 19, S. 3068 (1886).

Phtalide bei der Reaktion unübersichtlich waren, griff ich zur Aetzkalischmelze der Dimethylphtalid-3-carbonsäure Schmelzpunkt 178,5°, die entweder o-Phtalsäure oder Isophtalsäure geben sollte. Überraschenderweise erhielt ich aber Terephtalsäure, die auch noch durch Mischschmelzpunkt der Dimethylester (140°) identifiziert werden konnte. Eine Erklärung ihrer Entstehung mußte vorerst zurückgestellt werden. Ähnliche Anlagerungen sind in der Literatur bekannt. Es sei darauf hingewiesen, daß Salicylsäure[1]) bei der Aetzkalischmelze über 200° sich in p-Oxybenzoesäure umzulagern vermag. Es dürfte mit Vorbehalt der Schluß erlaubt sein, daß das synthetische Produkt der Formel I. entspricht, also eigentlich o-Phtalsäure hätte liefern sollen. Eine Untersuchung, ob unter diesen Bedingungen eine Carboxylwanderung eingetreten ist, wurde offen gelassen.

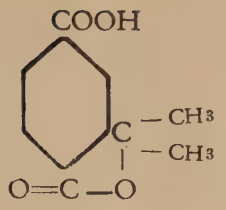
IV. Darstellung der 4-Methyldimethylphtalide.

Nun wendete ich mich aus den oben erwähnten Gründen der 4-Methyldimethylphtalidreihe zu. Die entsprechende Carbonsäure, die $\alpha\alpha$-Dimethylphtalid-4-carbonsäure, hatte Bargellini[2]) schiedenen Wegen bereits dargestellt.

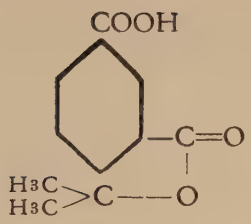
Er ging vom Dimethylphtalid aus, nitrierte dasselbe und führte die Nitrogruppe in die Aminogruppe über. Diese wurde durch die Cyangruppe substituiert und alsdann verseift. Die so erhaltene $\alpha\alpha$-Dimethylphtalid-4-carbonsäure hatte einen Schmelzpunkt von 204—205°. Ein anderer Weg führte ihn von der 3-Nitrocuminsäure über die 3-Aminocuminsäure, Nitril, Isopropylisophtalsäure zur $\alpha\alpha$-Dimethylphtalidcarbonsäure (Schmelzpunkt 205—206° Monoaethylester 105—106°).

Ich wollte aber das neutrale Phtalid selbst zuerst fassen und von da, wie beim analytischen Produkt zur dazugehörigen Säure gelangen. Die Grignardierung von 4-Methylphtalsäureanhydrid schien trotz der oben beschriebenen Unsicherheit beim 3-Methylphtalsäureanhydrid zur Darstellung des 4-Methyldimethylphtalids geeignet, weil nach H. Bauer[3]) und Teppema[4]) umgekehrt Dimethylphtalid in p-Stellung zur Dimethylgruppe nitriert wurde. Ich grignardierte daher das 4-Methylphtalsäureanhydrid, das nach Waldemar Findeklee[5]) aus m-Toluidin dargestellt worden war. Die Grignardierung führte zu einem in verdünnter Sodalösung unlöslichen Körper, der nach der Destillation teilweise erstarrte. Der aus Petrolaether kristallisierende Teil schmolz bei 89°. Es sind beide 4-Methyldimethylphtalide entstanden, denn die Oxydation nach Wood[6]) führte zu zwei Säuren,

[1]) J. pr. 11, S. 391 (1875).
[2]) G. 40, II. S. 27—36, S. 74—89 (1910).
[3]) Ber. 41, S. 503 (1908).
[4]) Rec. 42, S. 62 (1923).
[5]) Ber. 38, S. 3543 (1905).
[6]) a. a. O.



I.



II.

die man durch absoluten Aether der Hauptsache nach trennen konnte. I. war schwer aetherlöslich und zeigte einen Schmelzpunkt von 269° (Monoaethylester 149°). Die Kalischmelze des Esters oder der Säure gab ein pulveriges aetherunlösliches Produkt, das nicht schmolz, aber über 340° sublimierte. Der Schmelzpunkt des Diaethylesters war 42—43°. (Schmelzpunkt von Terephtalsäurediaethylester 43,2°). II. war leicht aetherlöslich (Schmelzpunkt 190—191°, Monoaethylester 96°). Die Kalischmelze führte zu einer über 300° schmelzenden sublimierbaren Säure (Schmelzpunkt des Dimethylesters 63—64°, Mischschmelzpunkt mit Isophtalsäuredimethylester 64°). Es bestand kein Zweifel, daß die Säure, die bei 190—191° geschmolzen war (Monoaethylester 96°) mit der $\alpha\alpha$-Dimethylphtalid-4-carbonsäure identisch war, jedoch war sie noch mit Isomeren verunreinigt und auf diesem Wege nicht mehr weiter zu reinigen. Deshalb suchte ich nach einer anderen synthetischen Möglichkeit.

V. Synthese des Cannabinolactons.

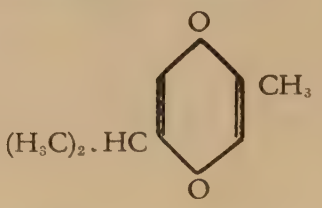
Als geeignetes Ausgangsmaterial vermutete ich die p-Cymol-3-carbonsäure. Zu ihrer Darstellung ging ich vom 3-Bromcymol aus, das nach Fileti und Crosa[1]) gewonnen wurde. Die Grignardierung wurde nach Bogert und Tuttle[2]) vorgenommen. Statt Kohlendioxyd einzuleiten, gab man nach Bodroux[3]) festes Kohlendioxyd hinzu und gelangte zu bedeutend besseren Ausbeuten. Die Oxydation der p-Cymol-3-carbonsäure mit Kaliumpermanganat führte in der Kälte kaum zum 4-Methyl-$\alpha\alpha$-dimethylphtalid. Dagegen erzielte ich mit der Willstätter-Mischung bessere Resultate. Es resultierte aus dem Neutralaether ein Öl, das bei der Hochvakuumdestillation zwei Fraktionen lieferte.

I. Fraktion 60—70°/0,5 mm gelbe Kristalle
II. „ 93°/0,5 mm nahezu farbloses Öl.

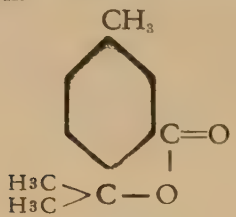
Die gelben Kristalle hatten einen intensiven Geruch und aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, zeigten sie einen Schmelz-

[1]) G. 16, S. 292 (1886).
[2]) Am. Soc. 38, S. 1354 (1916).
[3]) Cr. 137, S. 710 (1907).

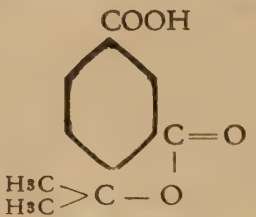
punkt von 46—47°. Die Verbrennung stimmte auf das in dieser Reihe sich öfter bildende Thymochinon.



Das Öl (Fraktion II.) konnte bis jetzt nicht zur Kristallisation gebracht werden, was beim Naturprodukt ebenfalls der Fall war. Die Oxydation des 4-Methyl-$\alpha\alpha$-dimethylphtalids I. führte fast quantitativ zur $\alpha\,\alpha$-Dimethylphtalid-4-carbonsäure II. (Schmelzpunkt 203—204°, Monoaethylester 103—104°). Es mußte daher mit dem Cannabinolacton identisch sein. Die Mischschmelzpunkte mit der aus dem Naturprodukt gewonnenen Cannabinolactonsäure bezw. Ester liegen bei 203° bzw. 103—104° und zeigten keine Depression.



I.



II.

Damit war die Identität des 4-Methyl-$\alpha\alpha$-dimethylphtalids und der $\alpha\,\alpha$-dimethylphtalid-4-carbonsäure mit dem Cannabinolacton bzw. dessen Oxydationsprodukt, der Cannabinolactonsäure, erwiesen.

VI. Zusammenfassung und Schluß.

Durch Grignardierung des 3-Methylphtalsäureanhydrids erhielt ich ein 3-Methyldimethylphtalid (Schmelzpunkt 58,5°), dessen Oxydation zu einer Dimethylphtalid-3-carbonsäure (Schmelzpunkt 178,5° Monoaethylester 146°) führte. Die Ätzkalischmelze lieferte Terephtalsäure.

Durch Grignardierung des 4-Methylphtalsäureanhydrids erhielt ich beide Methyldimethylphtalide (Schmelzpunkt 89° und Öl). Die Oxydation führte zu den Dimethylphtalid-4-carbonsäuren, die durch absoluten Äther teilweise zu trennen waren: Ätherschwerlöslich (Schmelzpunkt 269°, Monoäthylester 149°, Ätzkalischmelze Terephtalsäure). Ätherleichtlöslich (Schmelzpunkt 190—191°, Monoaethylester 96°, Ätzkalischmelze Isophtalsäure).

Die Oxydation der p-Cymol-3-carbonsäure führte zum 4-Methyl-$\alpha\alpha'$-dimethylphtalid. Es war ein Öl, das bis jetzt nicht zur Kristallisation zu bringen war. Durch Oxydation erhielt man die $\alpha\alpha$-Dimethylphtalid-4-carbonsäure (Schmelzpunkt 203—204°, Monoäthylester 103—104°). Die Mischschmelzpunkte der Säure und des Esters mit Cannabinolactonsäure bzw. Cannabinolactonsäureester zeigten keine Depression. Daß das Gerüst eines Methyldimethylphtalids eine große Rolle als Abbauprodukt des Cannabinols spielt, nimmt nicht weiter wunder, da, wie bereits mehrfach erwähnt, aus Santonin ein ähnliches Gerüst herausgebrochen werden konnte, und homologe Phtalide in der Natur, z. B. auch im Sellerieöl aufgefunden wurden.

Tabelle.

	Smp.	Siedepunkt		Ester Smp.
m-Toluylbutyrolacton	Oel	128—132°	/ 0,5 mm	
3-Methyldimethylphtalid	58,5°	82 — 85°	/ 0,01 mm	
Dimethylphtalid-3-carbonsäure	178,5°			146°
4-Methyldimethylphtalide	89° Oel	106°	/ 0,5 mm	
$\beta\beta$-Dimethylphtalid-4-carbonsäure	269°			149°
4-Methyl-$\alpha\alpha$-dimethylphtalid = Cannabinolacton	Oel Oel	106° 93°	/ 0,5 mm / 0,05 mm	
$\alpha\alpha$-Dimethylphtalid-4-carbonsäure = Cannabinolactonsäure	203—204°			103—104°

Experimenteller Teil.

I. Versuche zur Darstellung und Oxydation von m-Toluylbutyrolacton.

a) Versuche zur vereinfachten Darstellung von m-Toluylaldehyd.

Die Ausbeute nach Law und Perkin[1]) ist unbefriedigend. Nach Reimer und Tiemann[2]) ist die Ausbeute besser, jedoch kommen nach diesem Verfahren äußerst heftige Explosionen vor. Daher liegt die Notwendigkeit einer neuen Synthese vor. Ausgangsprodukt ist m-Xylol, das nach Gattermann-Wieland durch Chlorieren in der Siedehitze in m-Xylylchlorid übergeführt wird. Der Siedepunkt des reinen m-Xylylchlorids ist 88—92°/14 mm. Versuche das Xylylchlorid nach Grimaux[3]) mit ½ Mol Bleinitrat und der 6—7 fachen Menge Wasser durch Kochen am Rückfluß zu oxydieren, führen wohl zum m-Toluylaldehyd, doch liegen die Siedepunkte des Toluylaldehydes und des Xylylchlorids sehr nahe zusammen; durch eine fraktionierte Destillation sind sie daher sehr schlecht zu trennen. Die Reinigung über die Bisulfitverbindung führt zu sehr schlechten Ausbeuten.

Darstellung von Toluylphenylamin.

Entgegen einer älteren Vorschrift[4]), die unter Druck arbeitet, wird 14 g (1 Mol) Xylylchlorid und 18,6 g (2 Mol) Anilin langsam zum Sieden erhitzt. Die Lösung trübt sich nach einiger Zeit, und alsbald erstarrt das Ganze zu einem weißen Kuchen. Bei weiterem Erhitzen färbt sich die Substanz dunkelgrün, um alsbald in eine hellbraune, klare, homogene Lösung überzugehen. Nach dreistündigem Erhitzen ist die Reaktion beendigt und die Lösung tiefdunkelbraun gefärbt. Nach dem Erkalten wird mit Wasser verdünnt, gut ausgeaethert und die aetherischen Lösungen mit verdünnter Natronlauge gut ausgeschüttelt. Die freie Base wird im Vakuum fraktioniert.

I.	Fraktion	135—145° / 0,3 mm dünnflüssig;
II.	„	185—205° / 0,3 mm dickflüssig;
III.	„	220—270° / 0,3 mm dickes Harz.

[1]) Chem. Soc. 91, S. 243 (1907).
[2]) Ber. 17, S. 1464 (1884).
[3]) Bl. (2) 7, S. 233.
[4]) A. 138, S. 225 (1866).

Verbrennung der Fraktion I.

3,101 mg Subst. 0,206 ccm N 19°/728 mm
3,324 mg Subst. 10,50 mg CO_2 2,26 mg H_2O

$C_{14}H_{15}N$ Ber.	C 85,28%	H 7,61%	N 7,17%
Gef.	86,15%	7,61%	7,3%

Oxydation des Toluylphenylamins.

85 g Toluylphenylamin, 135—145°/0,3 mm werden in 250 ccm stabilem Aceton gelöst. Dazu läßt man unter raschem Rühren und Abkühlen auf 0° eine kaltgesättigte wässerige Lösung von 90 g Kaliumpermanganat langsam zutropfen. Man nutscht vom gebildeten Mangandioxyd ab und wäscht mit viel Aceton nach. Das Aceton wird abdestilliert und das Imin im Hochvakuum destilliert.

I. Fraktion 60—120°/0,06 mm (Vorlauf);
II. „ 120—125°/0,06 mm

5,154 mg Subst. 16,34 mg CO_2 2,98 mg H_2O
3,956 mg Subst. 0,269 ccm N 20°/729 mm

$C_{14}H_{13}N$ Ber.	C 86,2%	H 6,67%	N 7,2%
Gef.	86,51%	6,47%	7,6%

Die Schiff'sche Base wird nun durch Zugabe von konzentrierter Chlorwasserstoffsäure unter gutem Rühren aufgespalten. Die Ausbeute an m-Toluylaldehyd ist sehr gering (10%). Auch durch Verändern der Methode, z. B. Schütteln mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure in Stickstoffatmosphäre konnten keine befriedigenden Resultate erzielt werden.

b) Synthese nach Perkin.

27 g m-Toluylaldehyd 49—50°/0,2 mm, 24 g frisch destilliertes Essigsäureanhydrid und 36 g feinst gepulvertes und gut getrocknetes bernsteinsaures Natrium werden nach Fittig und Jayne[1]), die die Phenylparaconsäure aus Benzaldehyd, bernsteinsaurem Natrium und Essigsäureanhydrid in guter Ausbeute erhalten hatten, am Rückflußkühler 5 Stunden auf 125° erhitzt. Da der m-Toluylaldehyd stark autoxydabel ist, wird in Stickstoff oder Kohlendioxydatmosphäre gearbeitet. Nach beendigter Reaktion läßt man erkalten und löst das ganze Gemisch in siedendem Wasser. Bis auf einen unbedeutenden teerigen Rückstand geht alles in Lösung. Die sauere, wässerige Lösung wird nun mehrfach mit Aether ausgeschüttelt und die vereinigten Aetherauszüge dreimal mit verdünnter Sodalösung geschüttelt. Es gelingt so in zwei Anteile zu zerlegen.

I. Neutralteile (unveränderter Aldehyd);
II. Säuren.

[1]) A. 216, S. 97 (1882).

Die aus den Sodaauszügen durch Ansäuern, Ausaethern und Abdestillieren des Aethers erhaltenen Säuren werden mit Schwefelkohlenstoff digeriert, wobei ein kleiner öliger Teil in Lösung geht. Die Hauptmenge ist im Schwefelkohlenstoff unlöslich und wird aus Wasser mit Tierkohle umkristallisiert. Man muß darauf achten, daß man nicht zu lange aufkocht, da die Toluylparaconsäure sehr leicht Kohlendioxyd abspaltet. Sie hat einen optimalen Schmelzpunkt von 136,5°.

Es ist ein voluminöser kristalliner Körper. Die Ausbeute an gereinigter Säure ist 4 g.

5,092 mg Subst. 12,10 mg CO_2 2,31 mg H_2O
$C_{12}H_{12}O_4$ Ber. C 65,45% H 5,45%
Gef. 64,82% 5,08%

Die Toluylparaconsäure wird im Hochvakuum decarboxyliert und nachher destilliert. Bei 135—140° / 0,35 mm destilliert eine hellgelbe ölige Flüssigkeit. Sie wird in Aether gelöst und mit Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt. Im Neutralaether befindet sich schon etwas in Natriumbicarbonat unlösliches m-Toluylbutyrolacton (5—6%), das bei der Decarboxylierung mit entstanden ist. Die Bicarbonatauszüge werden angesäuert und wieder ausgeaethert. Alsdann wird vom Aether befreit und der Rückstand im Vakuum fraktioniert. Es geht bei 140—142° / 0,5 mm ein nahezu farbloses Öl über. Nach längerer Zeit ist das Öl teilweise zur Kristallisation zu bringen. Der Schmelzpunkt des so erhaltenen festen Körpers ist 33—33,5°.

7,312 mg Subst. 19,15 mg CO_2 4,24 mg H_2O
$C_{11}H_{12}O_2$ Ber. C 75,00% H 6,8%
Gef. 71,43% 6,49%

Die ungesättigte Säure ist sehr wahrscheinlich noch mit Dicarbonsäure verunreinigt, denn nur so sind die schlechten Analysenwerte zu erklären.

Die ungesättigte Säure (2,2 g) wird mit bei 0° gesättigter wässeriger Bromwasserstofflösung übergossen und gut durchgeschüttelt. Man läßt einige Stunden im Eisschrank stehen und übergießt nachher mit verdünnter Sodalösung. Das sich abscheidende, in Soda unlösliche Öl wird ausgeaethert, der Aether wird abdestilliert und der Neutralaether fraktioniert. Das entstandene m-Toluylbutyrolacton wird im Hochvakuum destilliert. Es geht bei 128—132°/0,4 mm ein schwach gelbgefärbtes Oel über. Die Ausbeute beträgt 1 g, das sind 40% der Theorie.

4,225 mg Subst. 11,20 mg CO_2 2,48 mg H_2O
$C_{11}H_{12}O_2$ Ber. C 75,00% H 6,8%
Gef. 74,05% 6,73%

Die Bromwasserstoffanlagerung geht nach dieser Methode nie quantitativ vonstatten. Die Bromwasserstoffanlagerung durch Zu-

gabe von bei 0° mit Bromwasserstoff gesättigter Eisessiglösung zu fördern, führen auch nicht zu besseren Ergebnissen. Der Eisessig wird in diesem Falle im Vakuum entfernt und das zurückbleibende Oel mit alkoholischem Kali verseift. Die Ausbeute ist jedoch auch nicht besser. Die Oxydation zur Benzolbutyrolactonsäure wird zuerst nach der Vorschrift von Wood[1]) versucht. 0,4 g Lacton werden in 30 ccm wässeriger Pottaschelösung gelöst. Dazu gibt man 1,2 g Kaliumpergamanat in 40 ccm Wasser. Man kocht nun 9 Stunden am Rückfluß, filtriert vom gebildeten Braunstein ab und engt auf ⅕ des Volumens ein. Man säuert mit gasförmigem Chlorwasserstoff an und aethert aus. Der Aether wird abgezogen und die zurückbleibende weiße Substanz aus Wasser umkristallisiert. Der Schmelzpunkt ist uneinheitlich, denn die Substanz sintert schon bei 85° und ist erst bei 200—205° geschmolzen. Mit absolutem Benzol digeriert, gelingt es, daraus zwei Anteile zu erhalten, nämlich eine benzolunlösliche Säure vom Schmelzpunkt 200—205° (unscharf) und eine benzollösliche vom Schmelzpunkt 111° (Metatoluylsäure). Die Substanzmenge ist leider zu gering, um durch Veresterung einen besseren Reinheitsgrad zu erzielen. Dagegen gelingt es, die benzolunlösliche Säure mit wenig absolutem Aether nochmals zu trennen. Man erhält so Isophtalsäure (Schmelzpunkt über 300°) und sehr wenig einer bei 200—203° schmelzenden Säure, die nicht näher identifiziert werden konnte.

Nach Willstätter[2]) werden 0,5 g Lacton in 10 ccm Eisessig gelöst. Dazu gibt man 1,5 g Kaliumbilsulfat, das feinst pulverisiert wird. Man fügt ziemlich schnell unter häufigem Umschütteln eine Lösung von 0,7 g Chromtrioxyd, in wenig Wasser gelöst und mit Eisessig auf 20 ccm verdünnt, hinzu. Alsdann erwärmt man auf dem Wasserbade noch eine halbe Stunde auf 50°. Die dunkelgrüne Lösung wird vom Sulfitschlamm abfiltriert und mit Eisessig nachgewaschen. Dann wird die Eisessiglösung im Vakuum stark eingeengt und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Es wird ausgeaethert und die aetherische Lösung mit Wasser gewaschen. Alsdann wird der Aether mit Soda geschüttelt und die Sodaauszüge wieder angesäuert und ausgeaethert. Der Aether wird abgezogen und die Säure mit Benzol digeriert.

I. Benzollöslich m-Toluylsäure;
II. Benzol- und aetherunlöslich (Hauptanteil).

Aus Wasser umkristallisiert konnte II. als Isophtalsäure (Schmelzpunkt über 300°) identifiziert werden.

0,5 g Lacton werden in 50 ccm stabilem Aceton gelöst; dazu gibt man 1,0 g feinst pulverisiertes Kaliumpermanganat. Man kühlt zuerst, sobald aber die Erwärmung nachgelassen hat, schüttelt man noch 5—6 Stunden auf der Schüttelmaschine. Man filtriert nachher

[1]) Chem. Soc. 75, S. 33 (1899).
[2]) A. 378, S. 117 (1911).

vom gebildeten Braunstein, und destilliert das Aceton im Vakuum ab. Selbst bei dieser milden Oxydation konnte man nur Isophtalsäure und m-Toluylsäure (in kleinen Mengen) fassen.

c) Durch Grignard- oder Fittigreaktionen.

3 g β-Jodpropionsäureaethylester in 5 ccm absolutem Aether gelöst, werden langsam zu 0,3 g Magnesiumspänen und 10 ccm absolutem Aether zugegeben. Obgleich das Magnesium mit Jod aktiviert wird, löst es sich erst nach längerem Erhitzen (40 Stunden). Es werden nun 1,3 g m-Tolunitril zugesetzt, alsdann wird noch eine Stunde am Rückfluß erhitzt. Nach beendigter Reaktion wird mit Eis und der berechneten Menge verdünnter Schwefelsäure zersetzt und ausgeaethert. Der Aether wird abgezogen und der Rückstand mit alkoholischem Kali verseift. Es wird nun angesäuert und wieder ausgeaethert. Nach dem Abdestillieren des Aethers bleibt ein öliger, brauner Körper zurück, der nicht zum Kristallisieren zu bringen ist. Ein Versuch mit freier β-Jodpropionsäure führt auch zu keinem besseren Resultat.

3 g m-Toluylchlorid 104° / 25 mm werden mit 6 g frisch destilliertem β-Jodpropionsäureaethylester (kleiner Überschuß) in einem kleinen Rundkolben zusammengebracht. Nach Zugabe von 0,5 g Natrium setzt bald eine leichte Gasentwicklung ein. Das Natrium löst sich sehr langsam. Nach etwa 20stündigem Stehen wird das Reaktionsgemisch allmählich auf 120° erhitzt. Die Reaktion ist nach zweistündigem Erhitzen beendet. Man verdünnt mit Wasser und aethert aus. Die Aetherlösung wird zur Entfernung freien Jods mit gesättigter Thiosulfatlösung geschüttelt. Der Aether wird nun abgezogen und das Ganze im Vakuum fraktioniert.

I. Fraktion 90 — 95° / 15 mm
II. „ 105—110° / 15 mm
III. „ 140° / 15 mm

Fraktion II. und III. werden zusammengegeben, während Fraktion I. getrennt behandelt wird. Beide werden verseift, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und ausgeaethert. Da die aus dem Aether zurückbleibenden Anteile nicht zum Kristallisieren zu bringen sind, wird aus einem kleinen Schwertkolben im Vakuum destilliert. Es geht bei 140° ein fester Anteil über, der aus Wasser umkristallisiert, einen Schmelzpunkt von 112° zeigt. Mischschmelzpunkt mit m-Toluylsäure 111° ohne Depression.

d) Durch Friedel-Craft'sche Umsetzung.

Versuch zur Synthese von Succinylbenzoesäure.

10 g Bernsteinsäureanhydrid und 15 g Benzoesäureaethylester werden mit 5 g feinst gepulvertem Aluminiumchlorid gut geschüttelt. Es wird nun auf dem Wasserbad auf 40—50° erwärmt.

Man läßt noch einige Stunden stehen und zersetzt vorsichtig mit Eis und verdünnter Schwefelsäure, aethert aus und zieht den Aether im Vakuum ab. Weißer Rückstand, der durch wenig absoluten Aether in zwei Komponenten zerlegt werden konnte. Der aetherlösliche Teil hat einen Schmelzpunkt von 120,5° (Benzoesäure 121°), der aetherschwerlösliche Teil schmilzt bei 182° (Bernsteinsäure 183°).

4,15 g Acethylanthranilsäureaethylester werden in 50 ccm trockenem Schwefelkohlenstoff gelöst. Hierauf werden 2 g feinst pulverisiertes Bernsteinsäureanhydrid hinzugefügt. 2 g Aluminiumchlorid werden nun in kleinen Mengen zugegeben. Es wird häufig umgeschüttelt und nachher am Rückfluß erwärmt, bis die Chlorwasserstoffentwicklung aufhört. Der Schwefelkohlenstoff wird abgezogen, der Rückstand mit Eiswasser und der berechneten Menge konzentrierter Salzsäure zersetzt und ausgeaethert. Nach dem Abdestillieren des Aethers bleibt ein weißer Rückstand vom Schmelzpunkt 67°. Derselbe (2 g) wird mit 10 ccm Wasser und 20 ccm konzentrierter Schwefelsäure verseift. Es resultiert daraus Anthranylsäure. Versuche mit o-Jodbenzoesäure und Bernsteinsäureanhydrid sowie o-Jodbenzoesäureaethylester und verschiedenen Lösungsmitteln führen immer wieder zu den Ausgangsmaterialien.

II. Darstellung eines 3-Methyldimethylphtalids aus 3-Methylphtalsäureanhydrid.

a) Darstellung von 3-Methylphtalsäureanhydrid.

Nach Jürgens[1]) und Erich Müller[2]), die von m-Toluylsäure ausgehen, sind die Ausbeuten nicht befriedigend. Es wird daher die Vorschrift von Joung[3]) bevorzugt, die nach verschiedenen Verbesserungen zu besseren Ausbeuten führt.

o-Methylzimmtsäure.

26 g o-Toluylaldehyd, aus reinem o-Xylol nach Reimer und Tiemann[4]) dargestellt, 35 g frisch destilliertes Essigsäureanhydrid und 12 g wasserfreies Natriumacetat werden in einem Rundkolben mit aufgesetztem langem Steigrohr acht Stunden auf 180° erhitzt. Nach beendigter Reaktion wird Wasserdampf destilliert, bis kein o-Toluylaldehyd mehr übergeht. Die o-Methylzimmtsäure wird aus Wasser mit Tierkohle umkristallisiert. Schmelzpunkt 169° (Lit. ebenfalls 169°). Führt man die ganze Reaktion im Kohlendioxydstrom aus, so kann man die Ausbeute wesentlich erhöhen.

o-Methylhydrozimmtsäure.

Die Reduktion mit Natriumamalgam nach Joung liefert sehr schlechte Ausbeuten. Durch Lösung der Säure in Eisessig und

[1]) Ber. 40, S. 4417 (1907).
[2]) Ber. 42, S. 423 (1909).
[3]) Ber. 25, S. 2104 (1892).
[4]) Ber. 17, S. 464 (1884).

Hydrieren in der Schüttelbirne mit Platinoxyd als Katalysator kommt man zu beinahe quantitativer Ausbeute (90—95%). 10 g o-Methylzimmtsäure werden in 50 ccm Eisessig „Merk" gelöst und dazu 0,5 g Platinoxyd gegeben.

Es wird in der Schüttelbirne so lange mit Wasserstoff geschüttelt, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird. Nach 3—4 Stunden sind 1400 ccm Wasserstoff aufgenommen (ber. 1420 ccm) und die Hydrierung ist beendet. Es wird vom Platin abfiltriert und der Eisessig im Vakuum abdestilliert. Der Schmelzpunkt der so erhaltenen o-Methylhydrozimmtsäure ist 102° (Lit. 102°).

Methylhydrozimmtsäurechlorid.

14 g Phosphorpentachlorid werden nach Kippling [1]), der aus Hydrozimmtsäure und Phosphorpentachlorid das Hydrozimmtsäurechlorid dargestellt hat, allmählich in 10 g trockene Methylhydrozimmtsäure eingetragen. Das Hinzufügen soll nicht zu rasch erfolgen, denn die schnelle Chlorwasserstoffentwicklung verursacht lebhaftes Aufschäumen. Die Reaktion ist bald beendigt; sollte jedoch nicht alles Phosphorpentachlorid verbraucht sein, so wird auf dem Wasserbade noch gelinde erwärmt, bis eine gelbe, homogene Flüssigkeit zu beobachten ist. Alsdann wird im Vakuum fraktioniert, wobei das Methylhydrozimmtsäurechlorid bei 124—126°/14 mm übergeht. Die Ausbeute beträgt 90—95%.

o-Methylhydrindon.

10 g o-Methylhydrozimmtsäurechlorid werden nach Kippling in 20 g Petrolaether (60—70°) gelöst. Nachher werden 10 g gut getrocknetes und fein pulverisiertes Aluminiumchlorid zugegeben. Der Kolben wird am Rückfluß unter häufigem Umschütteln gelinde erwärmt. Sobald die Flüssigkeit zu sieden beginnt, nimmt man den Kolben vom Wasserbad, bis sich die Reaktion beruhigt hat; man erwärmt dann wieder, nimmt wieder vom Wasserbad weg u. s. f. Nach einer halben Stunde ist die Reaktion, trotzdem noch Chlorwasserstoffentwicklung wahrgenommen wird, ziemlich beendet. Es wird nun vorsichtig mit Eiswasser behandelt und das Ganze einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Das o-Methylhydrindon geht in schönen weißen Nädelchen über. Es wird abfiltriert und getrocknet. Durch Ausaethern der wässerigen Destillate kann man auch noch eine kleine Menge o-Methylhydrindon gewinnen. Der Schmelzpunkt ist 95° (Lit. 95°) und die Ausbeute 55—60%, während Joung im besten Falle 30—35% erhalten hat.

Oxydation zur 3-Methylphtalsäure.

7.5 g o-Methylhydrindon werden mit 30 g konzentrierter Salpetersäure und 90 g Wasser 1½ Tage am Rückfluß gekocht. Nach-

[1]) Chem. Soc. 65, S. 484 (1894).

her wird möglichst weit eingedampft und die zurückbleibende harzige, gummiartige Masse im kleinen Schwertkolben bei gewöhnlichem Druck vorsichtig erhitzt. Das Anhydrid destilliert dabei in schönen weißen Nadeln über. Es hat einen Schmelzpunkt von 109° (Lit. 109—110°).

b) Grignardierung zum Phtalid.

Zu 0,55 g Magnesiumspänen in 20 ccm absolutem Aether fügt man langsam 6,1 g frisch destilliertes Methyljodid in 20 ccm absolutem Aether hinzu. Die Reaktion wird durch ein Körnchen Jod in Gang gebracht. Zu diesem Grignardreagens gibt man 2,2 g feinst gepulvertes 3-Methylphtalsäureanhydrid in kleinen Anteilen hinzu. Nachdem alles eingetragen ist, läßt man eine Stunde stehen und erhitzt nachher noch ebensolange. Nach dem Erkalten wird vorsichtig mit Eis und der berechneten Menge verdünnter Schwefelsäure zersetzt, ausgeaethert und der Aether mehrmals mit verdünnter Sodalösung geschüttelt. Nachher wird der Aether abgezogen und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Das 3-Methyldimethylphtalid geht als farbloses Oel bei 82—85°/1/100mm über. Nach einiger Zeit erstarrt das Oel zu einem beinahe farblosen Körper. Geringe Spuren einer Verunreinigung genügen aber vollkommen, um eine Kristallisation des Phtalids zu verhindern. Selbst nach tagelangem Stehen und öfterem Anreiben gelingt es nicht, ein festes Produkt daraus zu erhalten. Die festen sowie flüssigen Verbindungen führen dagegen zur selben Säure 178,5°. Das feste Methyldimethylphtalid wird aus Petrolaether (70—90°) umkristallisiert. Es sind schöne weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 58,5°. Die Ausbeute entspricht 50% der Theorie.

4,69 mg Subst.	12,88 mg CO_2	2,89 mg H_2O	
$C_{11}H_{12}O_2$	Ber.	C 75,00%	H 6,8%
	Gef.	74,9 %	6,9%

c) Oxydation des 3-Methyldimethylphtalids, Schmelzpunkt 58,5°.

0,7 g Lacton werden nach Wood in wässeriger Pottaschelösung emulgiert. Dazu gibt man 2,6 g Kaliumpermanganat in 60 ccm Wasser. Man kocht nun 9 Stunden am Rückfluß, entfärbt mit ein paar Tropfen Alkohol und filtriert noch warm vom gebildeten Braunstein ab. Hierauf dampft man auf 1/5 des Volumens ein und macht mit gasförmiger Chlorwasserstoffsäure congosauer. Man aethert aus, schüttelt die aetherischen Lösungen mehrmals mit verdünnter Soda aus, säuert die Sodaauszüge an und aethert wieder aus. Nach dem Abdampfen des Aethers bleibt ein weißer, kristalliner Rückstand, der aus Wasser umkistallisiert einen Schmelzpunkt von 178,5° hat.

3,897 mg Subst.	9,14 mg CO_2	1,73 mg H_2O	
$C_{11}H_{10}O_4$	Ber.	C 64,08%	H 4,85%
	Gef.	63,96%	4,97%

d) Umsetzungen der Phtalidcarbonsäure.

Ein Teil der Säure wird in absolutem Alkohol gelöst und mit trockenem Salzsäuregas gesättigt. Es wird alsdann eine halbe Stunde zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen der Alkohol im Vakuum abdestilliert. Aus verdünntem Alkohol mit Tierkohle aufgekocht, kristallisiert der Ester in schönen weißen Nädelchen vom Schmelzpunkt 146°.

4,874 mg Subst. 11,855 mg CO_2 2,64 mg H_2O

$C_{13}H_{14}O_4$	Ber.	C 66,66%	H 6,0 %
	Gef.	66,35%	6,06%

0,15 g Säure werden nach Hemilian[1]) langsam zur vierfachen Menge geschmolzenem Kaliumhydroxyd, dessen Temperatur auf 290° gehalten wird, zugegeben. Der Schmelzfluß wird noch 10 Minuten konstant auf 290° gehalten. Die kalte Schmelze wird in verdünnter Schwefelsäure gelöst, die sauere Lösung ausgeaethert und der Aether abdestilliert. Es entsteht eine Säure, die über 345° sublimiert und deren Dimethylester einen Schmelzpunkt von 140° hat. Der Mischschmelzpunkt mit Terephtalsäuredimethylester (140°) zeigt ebenfalls einen Schmelzpunkt von 140°.

III. Darstellung der 4-Methyldimethylphtalide.

a) Darstellung von 4-Methylphtalsäureanhydrid.

Nach Waldemar Findeklee[2]) geht man am besten vom m-Toluidin aus. Versuche, aus 4-Nitro-m-toluylsäure zu 4-Methylphtalsäureanhydrid, analog dem 3,Methylphtalsäureanhydrid nach Erich Müller[3]) zu gelangen, ergeben zu schlechte Ausbeuten. m-Tolunitril wird nach Sandmeyer mit 55—60% Ausbeute aus m-Toluidin erhalten.

p-Nitro-m-tolunitril.

60 g konzentrierte Schwefelsäure kühlt man mit Eiskochsalzmischung gut ab und fügt nach und nach 10 g m-Tolunitril hinzu. Unter heftigem Turbinieren gibt man eine gekühlte Auflösung von 10 g Kaliumnitrat in 60 g konzentrierter Schwefelsäure hinzu. Man muß dabei Sorge tragen, daß die Temperatur nicht über +5° steigt. Nach beendigter Reaktion läßt man noch eine halbe Stunde im Eiskochsalzgemisch stehen und gießt nachher das Ganze auf ca. 500 g Eisbrei. Man saugt das p-Nitro-m-Tolunitril ab und wäscht gut mit Wasser nach. Aus Alkohol mit Tierkohle umkristallisiert, erhält man farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 93° (Lit. 93—94°).

p-Amino-m-tolunitril.

30 g Zinn werden mit 45 ccm 25 proz. Salzsäure übergossen und 10 g Nitronitril in sehr kleinen Mengen hinzugefügt. Die

[1]) Ber. 19, S. 3068 (1886).
[2]) Ber. 38, S. 3543 (1905).
[3]) a. a. O.

Temperatur soll dabei nicht über + 30° steigen. Ist alles Nitril eingetragen, so wird mit der gleichen Menge Wasser versetzt, vom Zinn abfiltiert und 240 ccm 15 proz. Kalilauge zugesetzt. Man aethert aus und destilliert den Aether ab. Das p-Amino-m-tolunitril bleibt als gelbgrünlicher kristalliner Kuchen zurück. Aus verdünntem Alkohol wird es farblos erhalten und besitzt einen Schmelzpunkt von 62,5° (Lit. 63°).

4-Methylphtalsäuredinitril.

10 g p-Amino-m-tolunitril löst man in 35 g lauwarmer 25 proz. Salzsäure und 25 ccm Wasser und versetzt allmählich mit 5,5 g Natriumnitrit in 50 ccm Wasser. Die Diazolösung läßt man unter lebhaftem Turbinieren langsam zu einer 40° warmen Kaliumkupfercyanürlösung eintropfen. Man läßt einige Zeit stehen, filtriert ab, schüttelt den festen Rückstand zuerst gut mit Wasser durch und aethert dann aus. Nach dem Abziehen des Aethers schmilzt das Dinitril bei 117° (Lit. 117—120°).

Die Verseifung geht am besten im Bombenrohr vonstatten. 10 g werden mit 50 ccm rauchender Salpetersäure im Bombenrohr 6 Stunden auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten nimmt man mit heißem Wasser auf, filtriert, und dampft zur Trockne ein. Man aethert nun aus und destilliert den Aether ab. Das 4-Methylphtalsäureanhydrid destilliert bei 293—295° (Lit. 295°) über und zeigt einen Schmelzpunkt von 92° (Lit. 92°).

b) Grignardierung zu den Phtaliden.

Zu 0,7 g Magnesiumspänen in 30 ccm absolutem Aether gibt man langsam 6,48 g frisch destilliertes Methyljodid (2 Mol) in 30 ccm absolutem Aether gelöst hinzu. Die Reaktion wird durch ein Körnchen kristallisiertes Jod in Gang gebracht. Sobald alles Magnesium gelöst ist, fügt man 2,7 g gut getrocknetes und fein pulverisiertes 4-Methylphtalsäureanhydrid in kleinen Anteilen hinzu. Sobald alles Anhydrid hinzugefügt ist, läßt man eine Stunde stehen und erwärmt nachher noch ebensolange auf dem Wasserbad. Nach beendigter Reaktion wird mit Eis und der berechneten Menge verdünnter Schwefelsäure zersetzt und ausgeaethert. Der Aether wird mehrmals mit verdünnter Sodalösung ausgeschüttelt und abdestilliert. Der Rückstand wird im Hochvakuum fraktioniert. Bei 106° / 0,5 mm destilliert ein nahezu farbloses Oel, das nach einiger Zeit teilweise erstarrt. Der kristallisierte Teil läßt sich aus Petrolaether umkristallisieren und zeigt einen Schmelzpunkt von 89°. Die Ausbeute beträgt 58% der Theorie.

4,827 mg Subst. 13,260 mg CO_2 2,94 mg H_2O

$C_{11}H_{12}O_2$	Ber.	C 75,00%	H 6,8%
	Gef.	74,92%	6,75%

c) Oxydation der 4-Methyldimethylphtalide.

1 g der 4-Methyldimethylphtalide werden nach Wood in heißer verdünnter Pottaschelösung emulgiert und mit 3,6 g Kaliumpermanganat in 75 ccm Wasser versetzt. Hierauf wird 9 Stunden am Rückfluß gekocht, heiß vom gebildeten Braunstein abfiltriert und auf ⅕ des Volumens eingeengt. Man macht nun mit gasförmiger Chlorwasserstoffsäure congosauer und filtriert den entstehenden Niederschlag ab.

d) Trennung der Phtalidcarbonsäuren.

Durch absoluten Aether gelingt es, den Niederschlag der Hauptsache nach zu zerlegen. Der leicht aetherlösliche Teil hat aus Wasser umkristallisiert einen Schmelzpunkt von 190—191°.

4,527 mg Subst. 10,605 mg CO_2 1,97 mg H_2O

$C_{11}H_{10}O_4$	Ber.	C 64,08%	H 4,85%
	Gef.	63,89%	4,87%

Durch Lösen in absolutem Aethylalkohol und Sättigen mit trockenem Chlorwasserstoffgas wird der Ester hergestellt. Aus verdünntem Alkohol mit Tierkohle umkristallisiert, erhält man schöne weiße Nädelchen vom Schmelzpunkt 96°. Mischschmelzpunkt mit dem Ester 103° liegt bei 96°.

4,851 mg Subst. 11,83 mg CO_2 2,64 mg H_2O

$C_{13}H_{14}O_4$	Ber.	C 66,66%	H 6,00%
	Gef.	66,51%	6,09%

Die Kalischmelze des Esters oder der Säure führt zu einer über 300° schmelzenden sublimierbaren Säure, deren Dimethylester einen Schmelzpunkt von 63—64° zeigt. Mischschmelzpunkt mit Isophtalsäuredimethylester 64° ohne Depression.

Der schwer aetherlösliche Teil hat nach dem Umkristallisieren aus Wasser einen Schmelzpunkt von 269° (Aluminiumblock). Mischschmelzpunkt mit Säure 203° (1 : 4) 192—194°.

4,246 mg Subst. 9,94 mg CO_2 1,87 mg H_2O

$C_{11}H_{10}O_4$	Ber.	C 64,08%	H 4,85%
	Gef.	63,85%	4,93%

Die Veresterung führt zu einer schönen weißen kristallinen Substanz vom Schmelzpunkt 149°.

5,104 mg Subst. 12,43 mg CO_2 2,76 mg H_2O

$C_{13}H_{14}O_4$	Ber.	C 66,66%	H 6,00%
	Gef.	66,4%	6,05%

Die Kalischmelze führt zu einem amorphen aetherunlöslichen Produkt, das schön sublimiert, aber nicht schmilzt. Der Schmelzpunkt des Diaethylesters ist 42—43° (Schmelzpunkt von Terephtalsäurediaethylester 43,2°).

IV. Synthese des Cannabinolactons.

a) Synthese der p-Cymol-3-carbonsäure.

Das hierzu nötige 3-Bromcymol wird nach der Vorschrift von Fileti und Crosa[1]) gewonnen. Der Siedepunkt liegt bei 225 bis 226° / 740 mm (Lit. 232°). Die Ausbeute beträgt 67,5% der Theorie. Die Grignardierung wird nach Bogert und Tuttle[2]) vorgenommen, unter Verwendung von Jodaethyl als Anreger. Statt Kohlendioxyd einzuleiten, gibt man besser nach Bodroux[3]) festes Kohlendioxyd hinzu. Man kühlt zuerst auf — 5° vor, und sorgt dafür, daß so wenig als möglich Feuchtigkeit in das Reagiergefäß hineinkommt. Für 45 g Bromcymol verbraucht man zirka 200 g festes Kohlendioxyd. Dasselbe wird in kleinen Mengen zugesetzt. Es wird, wie üblich, mit Eis und verdünnter Schwefelsäure zersetzt und ausgeaethert. Die aetherischen Rückstände werden mit Soda geschüttelt, die Sodalösung wieder angesäuert, ausgeaethert und der Aether zur Trockne eingedampft. Die p-Cymol-3-carbonsäure erhält man so lufttrocken in einer Ausbeute von 60%. Aus verdünntem Alkohol kristallisiert sie in langen weichen Nadeln vom Schmelzpunkt 81° (Bogert 84°). Auch durch Hochvakuumdestillation (Siedepunkt 139° / 0,05 mm) läßt sie sich gut reinigen.

b) Oxydation der p-Cymol-3-carbonsäure.

Die Oxydation mit Kaliumpermanganat führt auch in der Kälte kaum zum 4-Methyl-$\alpha\alpha$-dimethylphtalid. Es entsteht bestenfalls als Endprodukt unreine $\alpha\alpha$-Dimethylphtalid-4-carbonsäure vom Schmelzpunkt 199—200°. Dagegen erreicht man durch Chromsäure bessere Resultate.

8,5 g p-Cymol-3-carbonsäure werden in 100 ccm Eisessig „Merk" gelöst und 15 g fein gepulvertes Kaliumbisulfat hinzugefügt. Daraufhin werden 7,8 g Chromtrioxyd (2½facher Überschuß) in 100 ccm Eisessig hinzugefügt. Es tritt in der Kälte kaum eine Reaktion ein. Nach mäßigem, 3—4stündigem Erwärmen auf dem Wasserbade ist die Farbe vollständig grün geworden. Es wird abfiltriert, im Vakuum bis auf ⅓ eingeengt, mit Wasser versetzt und ausgeaethert. Der Aether wird gut mit Soda, bis zur deutlich alkalischen Reaktion geschüttelt und aus dem Neutralaether ein stark riechendes Oel in einer Ausbeute von 1,5 g isoliert. Das Oel wird im Hochvakuum destilliert und gibt bei 0,5 mm 2 Fraktionen:

I. Fraktion 60—70° gelbe Kristalle.
II. „ 93° nahezu farbloses Oel.

Das letztere (0,5 g) läßt sich bisher nicht zur Kristallisation bringen.

5,02 mg Subst. 13,720 mg CO_2 3,06 mg H_2O

[1]) G. 16, S. 292 (1886).
[2]) Am. Soc. 38, S. 1354 (1916).
[3]) Cr. 137, S. 710 (1907).

$C_{11}H_{12}O_2$	Ber.	C 75,00%	H 6,82%
	Gef.	74,56%	6,82%

Die Kristalle der Fraktion I., die einen intensiven Geruch aufweisen, lassen sich aus verdünntem Alkohol umkristallisieren. Der Schmelzpunkt beträgt 46—47° (Thymochinon 45,5°).

4,68 mg Subst.		12,585 mg CO_2	3,08 mg H_2O
$C_{10}H_{12}O_2$	Ber.	C 73,17%	H 7,3%
	Gef.	73,34%	7,36%

In den Sodauszügen ist meistens noch eine Menge unverbrauchte p-Cymol-3-carbonsäure neben 4-Isopropyl-1-3-isophtalsäure vom Schmelzpunkt 233—234° (Lit. 236°).

c) Oxydation des 4-Methyl-$\alpha\alpha$-dimethylphtalids.

0,35 g Oel werden in einer Pottaschelösung emulgiert und 1,26 g Kaliumpermanganat in 4%iger Lösung hinzugegeben. Nach 6stündigem Kochen ist beinahe alles entfärbt. Es wird heiß vom Braunstein abfiltriert, auf ⅕ eingeengt und mit gasförmiger Salzsäure congosauer gemacht. Es fallen Kristalle der $\alpha\alpha$-Dimethylphtalid-4-carbonsäure aus (Ausbeute zirka 90% der Theorie). Die aus Wasser umkristallisierte Substanz bildet schöne, lange, weiße Nadeln, die einen Schmelzpunkt von 203—204° zeigen.

5,011 mg Subst.		11,775 mg CO_2	2,11 mg H_2O
$C_{11}H_{10}O_4$	Ber.	C 64,08%	H 4,71%
	Gef.	64,09%	4,71%

Der Monoaethylester, hergestellt durch Sättigen einer Lösung in absolutem Alkohol mit trockenem Salzsäuregas und noch ½stündiges Erwärmen, zeigt aus verdünntem Alkohol einen Schmelzpunkt von 103—104°.

5,044 mg Subst.		12,28 mg CO_2	2,72 mg H_2O
$C_{13}H_{14}O_4$	Ber.	C 66,67%	H 6,00%
	Gef.	66,4%	6,03%

Der Mischschmelzpunkt mit der aus dem Naturprodukt gewonnenen Cannabinolactonsäure ist 203°, der Mischschmelzpunkt der Ester beträgt 103—104°.

Diese Arbeit wurde im Winter-Semester 1928/29 in der organischen Abteilung des Chemischen Laboratoriums der Universität Freiburg i. Br. begonnen und Anfang Winter-Semester 1931/32 ebenda zu Ende geführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Privatdozent Dr. F. Bergel, bin ich für die Anregung zu dieser Arbeit und für das große Interesse, das er ihr stets gezeigt hat, und für die vielen wertvollen Ratschläge zu größtem Dank verpflichtet.

Auch möchte ich nicht verfehlen, Herrn Prof. Dr. Staudinger, der die Güte hatte, mir wertvolle Hinweise zu geben, meinen ergebensten Dank abzustatten.